

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORLED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



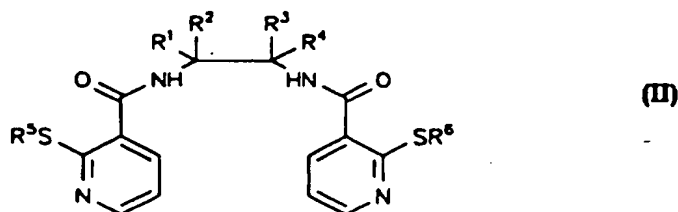
AH

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6: A61K 51/04, 51/08		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/10853
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 27. März 1997 (27.03.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE96/01824 (22) Internationales Anmeldedatum: 19. September 1996 (19.09.96) (30) Prioritätsdaten: 195 36 783.9 21. September 1995 (21.09.95) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): INSTITUT FÜR DIAGNOSTIKFORSCHUNG GMBH AN DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN [DE/DE]; Spandauer Damm 130, D-14050 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DINKELBORG, Ludger [DE/DE]; Emdenzeile 5, D-13585 Berlin (DE). HILGER, Christoph, Stephan [DE/DE]; Ostenderstrasse 3a, D-13353 Berlin (DE). KRAMP, Wolfgang [DE/DE]; Damwildsteig 41a, D-13503 Berlin (DE). PLATZEK, Johannes [DE/DE]; Grottkauer Strasse 55, D-12621 Berlin (DE). RADÜCHEL, Bernd [DE/DE]; Gollantzstrasse 132, D-13465 Berlin (DE). (74) Anwalt: WABLAT, Wolfgang; Potsdamer Chaussee 48, D-14129 Berlin (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, HU, JP, KR, NO, NZ, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.	

(54) Title: N₂S₂-TYPE BI-FUNCTIONAL NICOTINAMIDE CHELATING AGENTS FOR RADIOACTIVE ISOTOPES

(54) Bezeichnung: BIFUNKTIONELLE NICOTINAMID-CHELATBILDNER VOM TYP N₂S₂ FÜR RADIOAKTIVE ISOTOPE



(57) Abstract

The invention pertains to novel compounds of general formula (I) in which M stands for a radioisotope of Tc or Re, L stands for a ligand of general formula (II) in which R¹, R², R³, R⁴, R⁵ and R⁶ can have different meanings and stand for groups which are suitable both for the coordinate bonding of metal ions and for coupling to selectively self-concentrating compounds. The novel compounds are used to form complexes of technetium and rhenium and are used in medical diagnostics and therapy.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue Verbindungen der allgemeinen Formel (I) M - L, worin M für ein Radi isotop von Tc oder Re und L für einen Liganden der allgemeinen Formel (II) steht, worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ unterschiedliche Bedeutung haben können und für Gruppen stehen, die einerseits für die koordinative Bindung von Metallionen, andererseits für die Kopplung an sich selektiv anreichernde Verbindungen geeignet sind. Die neuen Verbindungen dienen zur Komplexierung von Technetium und Rhenium und werden in der medizinischen Diagnostik und Therapie eingesetzt.

**Bifunktionelle Nicotinamid-Chelatbildner
vom Typ N₂S₂ für radioaktive Isotope**

Die Erfindung betrifft neue, Nicotinamide enthaltende
5 Chelatbildner, diese Verbindungen enthaltende
pharmazeutische Mittel, ihre Verwendung in der
Radiodiagnostik und Radiotherapie, Verfahren zur
Herstellung dieser Verbindungen und Mittel, sowie
10 Konjugate dieser Verbindungen mit sich in erkranktem
Gewebe selektiv anreichernden Substanzen, insbesondere
Peptiden.

Die Anwendung von Radiopharmaka für diagnostische und
therapeutische Zwecke ist seit langem im Bereich der
15 biologischen und medizinischen Forschung bekannt.
Insbesondere werden Radiopharmaka dazu benutzt, um
bestimmte Strukturen wie beispielsweise das Skelett,
Organe oder Gewebe, darzustellen. Die diagnostische
Anwendung setzt den Gebrauch solcher radioaktiver Mittel
20 voraus, die sich nach Applikation spezifisch in solchen
Strukturen im Patienten anreichern, die untersucht werden
sollen. Diese sich lokal anreichernden radioaktiven
Mittel können dann mittels geeigneter Detektoren, wie
beispielsweise Szintillations-Kameras oder anderer
25 geeigneter Aufnahmeverfahren, aufgespürt, geplottet oder
szintigraphiert werden. Die Verteilung und relative
Intensität des detektierten radioaktiven Mittels
kennzeichnet den Ort einer Struktur, in dem sich das
radioaktive Mittel befindet und kann die Anwesenheit von
30 Anomalien in Struktur und Funktion, pathologische
Veränderungen etc. darstellen. In ähnlicher Weise können
Radiopharmaka als therapeutische Mittel angewendet
werden, um bestimmte krankhafte Gewebe oder Bereiche zu
bestrahlen. Solche Behandlung erfordert die Herstellung
35 radioaktiver therapeutischer Mittel, die sich in
bestimmten Strukturen, Geweben oder Organen anreichern.

Durch Anreicherung dieser Mittel wird die therapeutische Strahlung direkt an das pathologische Gewebe herangetragen.

5 Die Anwendung von sowohl diagnostischen als auch
therapeutischen Radiopharmaka setzt radioaktiv
markierbare Verbindungen voraus. Im Falle metallischer
Radionuklide kann das Metall in freier Form als ein Ion
oder in Form eines Metallkomplexes mit einem oder
10 mehreren Liganden vorliegen. Beispiele für metallische
Radionuklide, die Komplexe bilden können, sind
Technetium-99m und die verschiedenen Rheniumisotope. Das
erste wird in der Diagnostik und das zweite in der
Therapie verwendet. Die Radiopharmaka enthalten geeignete
15 Träger und Zusatzstoffe, die eine Injektion, Inhalation
oder Ingestion durch den Patienten erlauben, ebenso wie
physiologische Puffer, Salze etc.

Das für nuklearmedizinische Fragestellungen am häufigsten
20 verwendete Radionuklid ist Technetium-99m, das sich
aufgrund seiner günstigen physikalischen Eigenschaften
(keine Korpuskularstrahlung, 6 h physikalische
Halbwertszeit, 140 KeV gamma-Strahlung) und der daraus
resultierenden geringen Strahlenbelastung besonders gut
25 als Radioisotop für die in vivo-Diagnostik eignet.
Technetium-99m läßt sich problemlos aus Nuklidgeneratoren
als Pertechnetat gewinnen und ist in dieser Form direkt
für die Herstellung von Kits für den klinischen
Routinebedarf zu verwenden.

30 Die Herstellung von Radiopharmaka erfordert zunächst die
Synthese eines geeigneten Liganden. Anschließend wird
separat der Komplex mit dem Radionuklid dargestellt
(Markierung). Der hergestellte Ligand, stets in Form
35 eines lyophilisierten Kits wird dazu mit einer das
Radionuklid enthaltenden Lösung unter

Komplexbildungsbedingungen umgesetzt. Ist beispielsweise die Herstellung eines Technetium-99m Radiopharmakons gewünscht, so wird der hergestellte Ligand unter Zusatz eines geeigneten Reduktionsmittels mit einer
5 Pertechetat-Lösung versetzt und unter geeigneten Reaktionsbedingungen der entsprechende Technetium-Komplex hergestellt. Diese Komplexe werden dann dem Patienten in geeigneter Weise durch Injektion, Inhalation oder Ingestion verabreicht.

10 Die das Radionuklid enthaltenden Lösungen können, wie im Falle von Technetium-99m, aus einem erhältlichen Mo-99/Tc-99m Nuklid-Generator gewonnen werden, oder von einem Hersteller, wie im Falle von Rhenium-186, bezogen
15 werden. Die Komplexbildungsreaktion wird unter geeigneten Temperaturen (z.B. 20°-100°C) innerhalb weniger Minuten bis mehreren Stunden durchgeführt. Um eine vollständige Komplexbildung zu gewährleisten, ist ein großer Überschuß mehr als 100-facher Überschuß zum Metall-Radionuklid) des
20 hergestellten Liganden und eine ausreichende Menge an Reduktionsmittel für eine vollständige Reduktion des eingesetzten Radionuklids erforderlich.

25 Radiopharmazeutische Mittel werden durch Kombination des Radionuklid-Komplexes, in einer für die diagnostische oder therapeutische Anwendung ausreichenden Menge, mit pharmakologisch akzeptablen radiologischen Trägerstoffen hergestellt. Dieser radiologische Trägerstoff sollte günstige Eigenschaften für die Applikation des
30 radiopharmazeutischen Mittels in Form einer Injektion, Inhalation oder Ingestion aufweisen. Beispiele solcher Trägerstoffe sind HSA, wäßrige Pufferlösungen, z.B. Tris-(hydroxymethyl)aminoethane (bzw. deren Salze), Phosphat, Citrat, Bicarbonat usw., steriles Wasser, physiologische
35 Kochsalzlösung, isotonische Chlorid- oder Dicarbonat-

Ionenlösungen oder normale Plasma-Ionen wie Ca^{2+} , Na^{+} , K^{+} und Mg^{2+} .

5 Da Technetium in einer Reihe von Oxidationsstufen (+7 bis -1) vorliegen kann, ist es häufig erforderlich, daß radiopharmazeutische Mittel zusätzliche Mittel enthalten, die als Stabilisatoren bekannt sind. Diese halten das Radionuklid in einer stabilen Form, bis es mit dem Liganden reagiert hat. Diese Stabilisatoren können 10 Mittel, die als Transfer- oder Hilfsliganden bekannt sind, beinhalten, die besonders nützlich dazu sind, das Metall in einer wohl definierten Oxidationsstufe zu stabilisieren und zu komplexieren, bis der Zielligand über einen Ligandenaustausch das Metall komplexiert. 15 Beispiele dieser Art von Hilfsliganden sind (einschließlich deren Salze) Gluconheptonsäure, Weinsäure, Zitronensäure oder andere gebräuchliche Liganden, wie später genauer ausgeführt ist.

20 Standardmäßig werden radionuklidhaltige Radiopharmazeutika dargestellt, indem zunächst der Ligand synthetisiert und anschließend mit dem Metall-Radionuklid in geeigneter Weise umgesetzt wird, um einen entsprechenden Komplex zu bilden, in dem notwendigerweise 25 der Ligand nach Komplexierung unverändert, mit Ausnahme der Abspaltung eventuell vorhandener Schutzgruppen oder Wasserstoffionen, vorliegen muß. Die Entfernung dieser Gruppen erleichtert die Koordination des Liganden am Metallion und führt so zu einer raschen Komplexierung.

30 Zur Bildung von Technetium-99m-Komplexen wird Pertechnetat zunächst aus einem Nuklidgenerator gewonnen und durch Verwendung geeigneter Reduktionsmittel (z.B. SnCl_2 , $\text{S}_2\text{O}_4^{2-}$ etc.) in eine niedrigere Oxidationsstufe 35 überführt, die anschließend durch einen geeigneten Chelator stabilisiert wird. Da Technetium in einer Reihe

von Oxidationsstufen (+7 bis -1) vorliegen kann, die die pharmakologischen Eigenschaften durch Veränderungen der Ladungen eines Komplexes stark verändern können, ist es notwendig, Chelatoren bzw. Komplexliganden für Technetium-99m bereitzustellen, die Technetium sicher, fest und stabil in einer definierten Oxidationsstufe binden können, um zu verhindern, daß durch in vivo ablaufende Redoxprozesse bzw. Technetiumfreisetzungen aus den entsprechenden Radiodiagnostika eine unerwünschte Biodistribution stattfindet, die eine sichere Diagnostik entsprechender Erkrankungen erschwert.

Die Effizienz von Radionukliden in der in vivo Diagnostik, als auch der Therapie hängt von der Spezifität und der Selektivität der markierten Chelate zur Targetzelle ab. Eine Verbesserung dieser Eigenschaften ist durch Kopplung der Chelate an Biomoleküle nach dem "Drug-Targeting"-Prinzip zu erreichen. Als Biomoleküle bieten sich Antikörper, deren Fragmente, Hormone, Wachstumsfaktoren und Substrate von Rezeptoren und Enzymen an. So wird in der britischen Patentanmeldung GB 2,109,407 die Verwendung radioaktiv markierter monoklonaler Antikörper gegen tumorassoziierte Antigene, für die in vivo Tumordiagnostik beschrieben. Ebenso wurden direkte Proteinmarkierungen über Donor-Gruppen (Amino-, Amid-, Thiol-, etc.) des Proteins (Rhodes, B.A. et al., J. Nukl. Med. 1986, 27 685-693) oder durch Einführen von Komplexbildnern (US-Patent 4,479,930 und Fritzberg, A.R. et al., Nucl. Med. 1986, 27, 957) mit Technetium-99m beschrieben. Diese experimentellen Methoden stehen jedoch für die klinische Anwendung nicht zur Verfügung, da zum einen die Selektivität zu niedrig und zum anderen die Backgroundaktivität im Organismus zu hoch ist, um ein in vivo Imaging zu ermöglichen.

Als geeignete Komplexbildner für Technetium und Rheniumisotope gelten z.B. zyklische Amine wie sie von Volkert et al. (Appl. Radiol. Isot. 1982, 33; 891) und Troutner et al. (J. Nucl. Med. 1980, 21; 443) beschrieben werden, die aber den Nachteil haben, daß sie häufig erst ab einem pH-Wert > 9 in der Lage sind, Technetium-99m in guten Ausbeuten zu binden. N_2O_2 -Systeme (Pillai, M.R.A., Troutner, D.E. et al.; Inorg. Chem. 1990, 29; 1850) befinden sich in der klinischen Anwendung. Nichtzyklische N_4 -Systeme wie z.B. das HMPAO haben als großen Nachteil ihre geringe Komplexstabilität. Tc-99m-HMPAO muß wegen seiner Instabilität (Ballinger, J.R. et al., Appl. Radiat. Isot. 1991, 42; 315, Billinghamurst, M.W. et al., Appl. Radiat. Isot. 1991, 42; 607) innerhalb von 30 Minuten nach seiner Markierung appliziert werden, damit der Anteil an Zerfallsprodukten, die eine andere Pharmakokinetik und Ausscheidung besitzen, klein gehalten werden kann. Solche radiochemischen Verunreinigungen erschweren die Erkennung von zu diagnostizierenden Erkrankungen. Eine Kopplung dieser Chelate bzw. Chelatbildner an andere, sich selektiv in Krankheitsherden anreichernde Substanzen ist nicht mit einfachen Mitteln zu lösen, so daß sich diese im allgemeinen unspezifisch im Organismus verteilen.

N_2S_2 -Chelatoren (Bormans, G. et al.; Nucl. Med. Biol. 1990, 17; 499) wie z.B. Ethylendicystein (EC; Verbruggen, A.M. et al.; J. Nucl. Med. 1992, 33; 551) erfüllen zwar die Forderung nach hinreichender Stabilität des entsprechenden Technetium-99m-Komplexes, bilden aber erst ab einem pH-Wert des Komplexbildungsmediums > 9 Radiodiagnostika mit einer Reinheit von größer 69%. N_3S -Systeme (Fritzburg, A.; EP-0173424 und EP-0250013) bilden zwar stabile Technetium-99m-Komplexe, müssen aber zur Bildung eines einheitlichen Radiopharmakons auf Temperaturen von ca. 100°C erhitzt werden.

In den letzten Jahren ist das Verlangen nach sich spezifisch in erkrankten Geweben anreichernden Radiodiagnostika gestiegen. Dies kann erreicht werden, wenn Komplexbildner leicht an sich selektiv anreichernde Substanzen gekoppelt werden können und dabei ihre günstigen Komplexierungseigenschaften nicht verlieren. Da es aber sehr häufig dazu kommt, daß nach Kopplung eines Komplexbildners unter Nutzung einer seiner funktionellen Gruppen an ein solches Molekül eine Abschwächung der Komplexstabilität beobachtet wird, erscheinen die bisherigen Ansätze zur Kupplung von Chelatbildnern an sich selektiv anreichernde Substanzen wenig zufriedenstellend, da ein diagnostisch nicht tolerierbarer Anteil des Isotops aus dem Konjugat in vivo freigesetzt wird (Brechbiel, M.W. et al.; Inorg. chem. 1986, 25, 2772). Es ist deswegen notwendig, bifunktionelle Komplexbildner darzustellen, die sowohl funktionelle Gruppen zur Bindung des gewünschten Metallions als auch eine (andere, mehrere) funktionelle Gruppe zur Bindung des sich selektiv anreichernden Moleküls tragen. Solche bifunktionellen Liganden ermöglichen eine spezifische, chemisch definierte Bindung von Technetium- oder Rhenium-Isotopen an verschiedenste biologische Materialien, auch dann, wenn ein sogenanntes Prelabeling durchgeführt wird. Es wurden einige Chelatbildner, gekoppelt an monoklonale Antikörper (z.B. EP-0247866 und EP-0188256) oder Fettsäuren (EP-0200492), beschrieben. Als Chelatbildner werden jedoch die bereits erwähnten N_2S_2 -Systeme verwendet, die aufgrund ihrer geringen Stabilität wenig geeignet sind. Da sowohl die sich selektiv anreichernden Substanzen in ihren Eigenschaften, sowie auch die Mechanismen, nach denen sie angereichert werden, sehr unterschiedlich sind, ist es weiterhin notwendig, den kopplungsfähigen Chelatbildner zu variieren und den physiologischen Anforderungen des

Kopplungspartners hinsichtlich seiner Lipophilie, Membranpermeabilität etc. anpassen zu können.

5 Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, stabile
Komplexverbindungen, die gekoppelt oder fähig zur
Kopplung an unterschiedliche sich selektiv anreichernde
Verbindungen sind, zur Verfügung zu stellen, ohne daß
deren Spezifität und Selektivität wesentlich beeinflusst
10 wird. Zusätzlich besteht die Aufgabe, solche koppelbaren
Chelatoren oder Komplexe bereitzustellen, die über eine
größere chemische Variationsbreite der Substituenten
verfügen, um diese den oben referierten Erfordernissen
anpassen zu können. Dabei müssen gleichzeitig die
15 Voraussetzungen für die Anwendung dieser Verbindungen am
Menschen bezüglich aufgenommener Strahlendosis,
Stabilität und Löslichkeit der Verbindungen erfüllt sein.

Diese Aufgabe erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß neue,
bifunktionelle, thiolsubstituierte Nicotinamide
20 enthaltende Chelatbildner und deren Kopplungsprodukte mit
sich spezifisch anreichernden Verbindungen zur Verfügung
gestellt werden.

25 Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der
allgemeinen Formel (I)

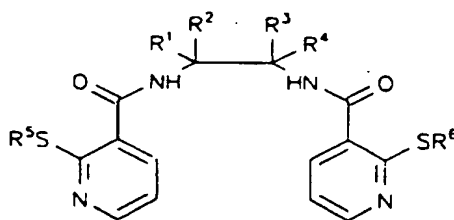


worin

30

M ein Radioisotop von Tc oder Re und L einen Liganden der
allgemeinen Formel (II)

9



(III)

bedeutet, worin

5 R¹ und R³ gleich oder unterschiedlich sind und jeweils
für ein Wasserstoffatom und/oder für einen verzweigten
oder unverzweigten C₁₋₆-Alkylrest oder gemeinsam einen
gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder
10 ungesättigten, aliphatischen oder aromatischen C₃₋₆-
Zyklus stehen,

R² und R⁴ gleich oder unterschiedlich sind und jeweils
für ein Wasserstoffatom, für einen verzweigten oder
unverzweigten C₁₋₆-Alkylrest oder einen Rest -CO-R⁷,
15 worin

R⁷ eine Hydroxyl-, eine verzweigte oder geradkettige,
zyklische oder polyzyklische C₁₋₃₀-Alkoxy-,
Alkenyloxy-, Polyalkenyloxy-, Alkinyloxy-,
Polyalkinyloxy-, Aryloxy-, Alkylaryloxy- oder
20 Arylalkyloxygruppe, die gegebenenfalls mit Hydroxy-,
Oxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-,
Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen
mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist
und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere
25 Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se
unterbrochen und/oder substituiert ist und
gegebenenfalls gemeinsam ein Anhydrid bilden oder
eine N(R^aR^b)-Gruppe darstellt,
wobei

30 R^a und R^b gleich oder verschieden sind und/oder
ein Wasserstoffatom, einen verzweigten oder

geradkettigen, zyklischen oder polyzyklischen
C₁₋₃₀-Alkyl-, Alkenyl-, Polyalkenyl-, Alkinyl-,
Polyalkinyl-, Aryl-, Alkylaryl- oder
Arylalkylrest darstellen, der gegebenenfalls mit
5 Hydroxy-, Oxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-,
Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder
Alkoxygruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen
substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch
ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N,
10 S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert
ist,

darstellt,
steht,

15 R⁵ und R⁶ gleich oder unterschiedlich sind und jeweils
für ein Wasserstoffatom, für einen verzweigten oder
unverzweigten C₁₋₆-Alkylrest oder für eine
Schwefelschutzgruppe stehen.

20 Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel (I)
zeichnen sich dadurch aus, daß R¹ und R³ Wasserstoffatome
sind.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel
25 (I) zeichnen sich dadurch aus, daß R¹, R², und R³
Wasserstoffatome sind und R⁴ für einen Rest -CO-R⁷,
worin

R⁷ eine Hydroxyl-, eine verzweigte oder geradkettige,
zyklische oder polyzyklische C₁₋₃₀-Alkoxy-,
30 Alkenyloxy-, Polyalkenyloxy-, Alkinyloxy-,
Polyalkinyloxy-, Aryloxy-, Alkylaryloxy- oder
Arylalkyloxygruppe darstellt, die gegebenenfalls mit
Hydroxy-, Oxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-,
Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen
35 mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist
und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere

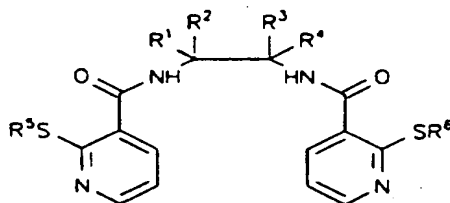
Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist oder eine N(R^aR^b)-Gruppe ist,

wobei

- 5 R^a und R^b gleich oder verschieden sind und/oder ein Wasserstoffatom, einen verzweigten oder geradkettigen, zyklischen oder polyzyklischen C₁₋₃₀-Alkyl-, Alkenyl-, Polyalkenyl, Alkinyl-, Polyalkinyl-, Aryl-, Alkylaryl- oder
- 10 Arylalkylrest darstellen, der gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch
- 15 ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist,

steht.

- 20 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft die neuen bifunktionellen thiolsubstituierten Nicotinamid-Liganden der allgemeinen Formel (II)



(II)

25

worin

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die voranstehend angegebene Bedeutung haben.

- 30 Bevorzugt sind erfindungsgemäße Liganden der allgemeinen Formel (II), in denen R¹ und R³ Wasserstoffatome sind.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Liganden bei denen R^1 , R^2 und R^3 Wasserstoffatome sind und R^4 für einen Rest $-CO-R^7$ steht,

5 worin

10 R^7 eine Hydroxyl-, eine verzweigte oder geradkettige, zyklische oder polyzyklische C_{1-30} -Alkoxy-, Alkenyloxy-, Polyalkenyloxy-, Alkinyloxy-, Polyalkinyloxy-, Aryloxy-, Alkylaryloxy- oder Arylalkyloxygruppe darstellt, die gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere

15 Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist oder eine $N(R^aR^b)$ -Gruppe ist,

wobei

20 R^a und R^b gleich oder verschieden sind und/oder ein Wasserstoffatom, einen verzweigten oder geradkettigen, zyklischen oder polyzyklischen C_{1-30} -Alkyl-, Alkenyl-, Polyalkenyl-, Alkinyll-, Polyalkinyll-, Aryl-, Alkylaryl- oder Arylalkylrest darstellen, der gegebenenfalls mit

25 Hydroxy-, Oxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N,

30 S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Konjugate enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel (I

35 und/oder II) und sich selektiv in erkranktem Gewebe anreichernde Substanzen, wobei zwischen diesen eine

konvalente Bindung besteht und diese im Falle von Carboxyl- oder Aminogruppen enthaltenden Substanzen wie natürlich vorkommenden oder modifizierten Oligonukleotiden, bei denen der Abbau durch natürlich vorkommende Nukleasen verhindert oder erschwert ist, Peptiden, Proteinen, Antikörpern oder deren Fragmente amidisch oder im Falle von Hydroxylgruppen enthaltenden Substanzen wie Fettalkoholen esterartig oder im Falle von Aldehydgruppen enthaltenden Substanzen imidisch vorliegt.

Besonders bevorzugte Konjugate zeichnen sich dadurch aus, daß die sich im erkrankten Gewebe anreichernden Substanzen Peptide wie Endotheline, Teilsequenzen von Endothelinen, Endothelin-Analoga, Endothelin-Derivate, Endothelin-Antagonisten oder Angiotensine, Teilsequenzen von Angiotensinen, Angiotensin-Analoga, Angiotensin-Derivate und Angiotensin-Antagonisten bedeuten.

In weiteren bevorzugten erfindungsgemäßen Konjugaten weisen die Peptide die folgenden Sequenzen

Cys-Ser-Cys-Ser-Ser-Leu-Met-Asp-Lys-Glu-Cys-Val-Tyr

Phe-Cys-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,

Cys-Ser-Cys-Ser-Ser-Trp-Leu-Asp-Lys-Glu-Cys-Val-Tyr-

Phe-Cys-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,

Cys-Thr-Cys-Phe-Thr-Tyr-Lys-Asp-Lys-Glu-Cys-Val-Tyr-

Phe-Cys-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,

Cys-Ser-Ala-Ser-Ser-Leu-Met-Asp-Lys-Glu-Ala-Val-Tyr-

Phe-Cys-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,

5

Cys-Ser-Cys-Lys-Asp-Met-Thr-Asp-Lys-Glu-Cys-Leu-Asn-

Phe-Cys-His-Gln-Asp-Val-Ile-Trp,

10

Ala-Ser-Cys-Ser-Ser-Leu-Met-Asp-Lys-Glu-Cys-Val-Tyr-
Phe-Ala-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,

15

Ala-Ser-Ala-Ser-Ser-Leu-Met-Asp-Lys-Glu-Ala-Val-Tyr-
Phe-Ala-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,

Cys-Ser-Cys-Ser-Ser-Leu-Met-Asp-Lys-Glu-Cys-Val-Tyr-
Phe-Cys-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,

20

Cys-Thr-Cys-Phe-Thr-Tyr-Lys-Asp-Lys-Glu-Ala-Val-Tyr-
Phe-Ala-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,

25

Cys-Val-Tyr-Phe-Cys-His-Gln-Asp-Val-Ile-Trp,

N-Acetyl-Leu-Met-Asp-Lys-Glu-Ala-Val-Tyr-Phe-Ala-His-Gln-
Asp-Val-Ile-Trp,

30

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu,

Ac-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu,

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe,

35

Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe,

Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu,

Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Ala,

5

For-Met-Leu-Phe,

For-Met-Leu-Phe-Lys,

10

die Teilsequenzen

His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,

D-Trp-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,

15

Phe-D-Trp-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,

Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe,

20

Val-Tyr-Ile-His-Pro,

oder die cyclischen Aminosäuresequenzen

Cyclo- (DTrp-DAsp-Pro-DVal-Leu) ,

25

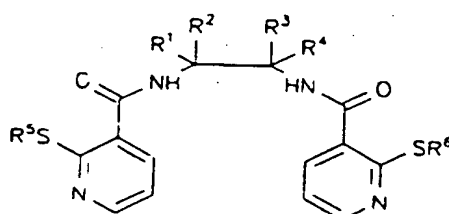
Cyclo- (DGlu-Ala-alloDIle-Leu-DTrp)

auf.

30

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind
ferner Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

16



(I)

worin

5 R¹ und R³ gleich oder unterschiedlich sind und jeweils
für ein Wasserstoffatom und/oder für einen verzweigten
oder unverzweigten C₁₋₆-Alkylrest oder gemeinsam einen
gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder
10 ungesättigten, aliphatischen oder aromatischen C₃₋₆-
Zyklus stehen,

R² und R⁴ gleich oder unterschiedlich sind und jeweils
für ein Wasserstoffatom, für einen verzweigten oder
unverzweigten C₁₋₆-Alkylrest oder einen Rest -CO-R⁷,

15 worin
R⁷ eine Hydroxyl- eine verzweigte oder geradkettige,
zyklische oder polyzyklische C₁₋₃₀-Alkoxy-,
Alkenyloxy-, Polyalkenyloxy-,
Alkinyloxy-, Polyalkinyloxy-, Aryloxy-, Alkylaryloxy-
20 oder Arylalkyloxygruppe, die gegebenenfalls mit
Hydroxy-, Oxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-,
Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen
mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist
und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere
25 Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se
unterbrochen und/oder substituiert ist und
gegebenenfalls gemeinsam ein Carbonsäureanhydrid
bilden oder eine N(R^aR^b)-Gruppe,
wobei R^a und R^b gleich oder verschieden sind
30 und/oder ein Wasserstoffatom, einen verzweigten
oder geradkettigen, zyklischen oder

polyzyklischen C₁₋₃₀-Alkyl-, Alkenyl-, Polyalkenyl, Alkynyl-, Polyalkynyl-, Aryl-, Alkylaryl- oder Arylalkylrest darstellen, der gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist, darstellt, stehen,

R⁵ und R⁶ gleich oder unterschiedlich sind und jeweils für ein Wasserstoffatom, für einen verzweigten oder unverzweigten C₁₋₆-Alkylrest oder für eine Schwefelschutzgruppe stehen,

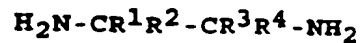
deren Konjugate mit sich selektiv in erkranktem Gewebe anreichernden Substanzen, wobei zwischen diesen eine kovalente Bindung besteht und diese im Falle von Carboxyl- oder Aminogruppen enthaltenden Substanzen wie natürlich vorkommende oder modifizierte Oligonukleotide, bei denen der Abbau durch natürlich vorkommende Nukleasen verhindert oder erschwert ist, Peptiden, Proteinen, Antikörpern oder deren Fragmente amidisch oder im Falle von Hydroxylgruppen enthaltenden Substanzen wie Fettalkoholen esterartig oder im Falle von Aldehydgruppen enthaltenden Substanzen imidisch vorliegt

sowie deren Komplexe mit Radioisotopen von Tc und Re.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (II) erfolgt dadurch, daß man die freie Thiolfunktion der 2-Mercaptonicotinsäure in an sich bekannter Weise schützt und anschließend die

Carboxylgruppe in an sich bekannter Weise aktiviert und in einem aprotischen Lösungsmittel unter Zusatz einer geeigneten Base mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

5

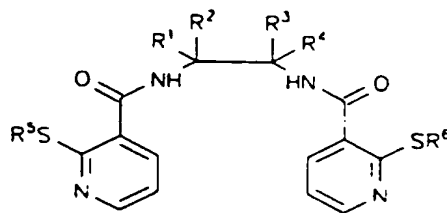


(III)

worin R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die voranstehend angegebene Bedeutung haben,

10

bei Temperaturen von -20°C bis 180°C zu Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



(II)

15

worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

umsetzt

20

und gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen in an sich bekannter Weise abspaltet.

25

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kits, die zur Herstellung von Radiopharmaka dienen, bestehend aus einer Verbindung der allgemeinen Formel (II) oder einem erfindungsgemäßen Konjugat enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel (I und/oder II) und sich selektiv in Geweben anreichernden Substanzen, einem Reduktionsmittel und gegebenenfalls einem Hilfsliganden, die in trockenem Zustand oder in Lösung vorliegen, sowie einer

30

Gebrauchsanweisung mit einer Reaktionsvorschrift zur Umsetzung der beschriebenen Verbindungen mit Technetium-99m oder Re in Form einer Per technetatlösung oder Perrhenatlösung.

5

Gegenstand der Erfindung ist auch eine radiopharmazeutische Zusammensetzung zur nicht invasiven in vivo Darstellung von Organen, Rezeptoren und rezeptorhaltigem Gewebe und/oder von atherosklerotischen Plaques, die eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ein erfindungsgemäßes Konjugat enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel (I und/oder II) und sich selektiv in Geweben anreichernden Substanzen, gegebenenfalls mit den in der Galenik üblichen Zusätzen, enthält, wobei die Verbindung in einem Kit mit Technetium-99m oder Re in Form einer Per technetat- oder Perrhenatlösung zubereitet wird.

10

15

20

In einer Methode zur Durchführung einer radiodiagnostischen Untersuchung wird die radiopharmazeutische Zusammensetzung in einer Menge von 0,1 bis 30 mCi, bevorzugt von 0,5 bis 10 mCi pro 70 kg Körpergewicht einem Patienten verabreicht und die vom Patienten abgegebene Strahlung aufgezeichnet.

25

Überraschenderweise zeigen viele der synthetisierten und mit Technetium-99m oder Re markierten Chelate eine höhere Stabilität als vergleichbare N_2S_2 - und N_3S -Systeme, die in der Literatur beschrieben sind. So konnten z.B. bei einer erfindungsgemäßen Substanz (Beispiel 2), die an ein Alkylamin gekoppelt wurde, keine Zersetzungsprodukte nach 24 h beobachtet werden. Auch konnte durch Kompetitionsversuche festgestellt werden, daß die in dieser Erfindung beschriebenen Tc-99m oder Re-Chelatoren besser als die vergleichbaren N_2S_2 , N_3S und Propylenaminnoxim-Systeme komplexieren. Die in der

30

35

vorliegenden Erfindung beschriebenen Chelate und Chelatbildner sind damit eindeutig besser für diagnostische und therapeutische Zwecke geeignet als die bisher bekannten Systeme. Ein besonderer Vorteil liegt in den milden Markierungsbedingungen. So gelingt nach 5 Abspaltung der Schutzgruppen die Markierung der erfindungsgemäßen Liganden sowie deren Kopplungsprodukten an sich selektiv in erkrankten Geweben anreichernden Substanzen bei Raumtemperatur und bei physiologischem pH-Wert. Durch Wahl geeigneter Schutzgruppen, die sich je 10 nach Kopplungsprodukt mit unterschiedlichen Reaktionsbedingungen abspalten lassen, ist stets gewährleistet, daß unerwünschte Nebenreaktionen bei der Aufreinigung der Kopplungsprodukte nicht auftreten 15 können. Dies bietet die Gewähr, daß keine unerwünschten Vernetzungsreaktionen oder Oxidationen freier Sulfhydrylgruppen zu Disulfiden unter Reinigungsbedingungen auftreten. Solche Veränderungen beeinflussen häufig die Markierungsausbeute und 20 radiochemische Reinheit und somit auch den Background durch unspezifisch gebundenes Technetium nachteilig. Die Etablierung von Schwefelschutzgruppen bzw. deren Abspaltung erfolgt nach Methoden, die dem Fachmann bekannt sind. Ein weiterer wesentlicher Vorteil der 25 erfindungsgemäßen Verbindungen liegt in der hohen Stabilität der freien aromatischen Thiole, die besondere Schutzmaßnahmen(e. g. Schutzgasatmosphäre) im Umgang mit den Kopplungsprodukten überflüssig macht. Die Kopplung an sich selektiv in erkrankten Geweben anreichernden 30 Substanzen erfolgt ebenfalls nach an sich dem Fachmann bekannten Methoden (z.B. Fritzberg et al.; J.Nucl.Med. 26, 7 (1987)), beispielsweise durch Umsetzung von elektrophilen Gruppen des Komplexliganden mit nukleophilen Zentren der sich selektiv in erkrankten 35 Geweben anreichernden Substanzen oder durch Reaktion nukleophiler Gruppen des Chelators mit elektrophilen

Gruppen der sich selektiv in erkrankten Geweben anreichernden Substanzen.

Als Kopplungspartner werden u.a. verschiedene Biomoleküle
5 verwendet. So z.B. Liganden, die an spezifische
Rezeptoren binden und so Veränderungen der Rezeptordichte
erkennen lassen, hierzu gehören u.a. Peptide,
Steroidhormone, Wachstumsfaktoren und Neurotransmitter.
Kopplungsprodukte mit steroidhormon-rezeptoraffinen
10 Substanzen ermöglichen eine verbesserte Diagnostik von
Mamma- und Prostatacarzinomen (S.J. Brandes und J.A.
Katzenellenbogen, Nucl.Med.Biol. 15, 53, 1988).
Verschiedentlich weisen Tumorzellen eine veränderte
Dichte von Rezeptoren für Peptidhormone oder
15 Wachstumsfaktoren auf, wie z.B. den "epidermal growth
factor" (EgF). Die Konzentrationsunterschiede lassen sich
zur selektiven Anreicherung von Cytostatika in
Tumorzellen nutzen (E.Aboud-Pirak et al.;
Proc.Natl.Acad.Sci. USA 86, 3778, 1989). Weitere
20 Biomoleküle sind in den Metabolismus der Zellen
einschleusbare Metabolite, die einen veränderten
Stoffwechsel anzeigen; hierzu gehören z.B. Fettsäuren,
Saccharide, Peptide und Aminosäuren. Fettsäuren gekoppelt
an die weniger stabilen N_2S_2 -Systeme wurden in der EP-
25 0200492 beschrieben. Andere Stoffwechselprodukte wie
Saccharide, Desoxyglucose, Lactat und Aminosäuren
(Leucin, Methylmethionin, Glycin) wurden mit Hilfe der
PET-Technik zur bildlichen Darstellung veränderter
Stoffwechselvorgänge verwendet (R. Weinreich, Swiss Med.
30 8, 10, 1986). Auch nicht biologische Substanzen wie
Misonidazol und seine Derivate, die sich in Geweben bzw.
Gewebeteilen mit reduzierter Sauerstoffkonzentration
irreversibel an Zellbestandteile binden, können zur
spezifischen Anreicherung von radioaktiven Isotopen und
35 somit zur bildlichen Darstellung von Tumoren oder
ischämischen Regionen herangezogen werden (M.E. Shelton,

J.Nucl.Med. 30, 351, 1989). Schließlich ist auch die Kopplung der neuen Chelatbildner an monoklonale Antikörper bzw. deren Fragmente, Polysaccharide wie Dextrane oder Stärken, Bleomycine, Hormone, Enzyme, Polypeptide wie Polylysin und Nukleotide vom DNA- oder RNA-Typ möglich. Günstig erwiesen sich Kopplungsprodukte der erfindungsgemäßen Chelate bzw. deren Komplexe mit Technetium-99m oder Re mit Fettalkoholen, Fettalkoholderivaten oder mit Fettalkoholaminen bzw. deren Derivate zur Detektion von atherosklerotischen Gefäßerkrankungen. Diese Derivate wurden WHHL-Kaninchen appliziert, die durch einen genetischen Defekt des LDL-Rezeptors hohe LDL-Konzentrationen im Blut aufweisen und somit atherosklerotische Läsionen aufweisen. Etwa 1 bis 6 h nach Applikation der Derivate in WHHL-Kaninchen konnte ein hohe Anreicherung in atherosklerotischen Plaques nachgewiesen werden. Bisher konnten nur sehr späte Stadien der Atherogenese mit invasiven Verfahren diagnostiziert werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen bieten daher den entscheidenden Vorteil, viel frühere Stadien der Atherosklerose mit einem nicht invasiven Verfahren zu diagnostizieren.

Es ist unerheblich, ob eine Markierung der beschriebenen Chelatbildner mit Technetium-99m vor oder nach der Kopplung an das sich selektiv anreichernde Molekül durchgeführt wird. Für eine Kopplung an das sich selektiv anreichernde Molekül nach einer Komplexierung ist jedoch Voraussetzung, daß die Umsetzung des radioaktiven Komplexes mit der sich anreichernden Verbindung schnell, unter milden Bedingungen und nahezu quantitativ abläuft, so daß eine anschließende Aufreinigung nicht erforderlich ist.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel erfolgt in an sich bekannter Weise, in dem man die

erfindungsgemäßen Komplexbildner unter Zusatz eines Reduktionsmittels, vorzugsweise Zinn-(II)-Salzen wie -chlorid, -pyrophosphat oder -tartrat - und gegebenenfalls unter Zugabe der in der Galenik üblichen
5 Zusätze - in wäßrigem Medium löst und anschließend sterilfiltriert. Geeignete Zusätze sind beispielsweise physiologisch unbedenkliche Puffer (z.B. Tromethamin), geringe Zusätze von Elektrolyten (z.B. Natriumchlorid), Stabilisatoren (z.B. Gluconat, Phosphate oder
10 Phosphonate). Das erfindungsgemäße pharmazeutische Mittel liegt in Form einer Lösung oder in lyophilisierter Form vor und wird kurz vor der Applikation mit einer Lösung Tc-99m-Pertechnetat, eluiert aus kommerziell erhältlichen Mo/Tc-Generatoren, oder einer Perrhenatlösung versetzt.

15 Bei der nuklearmedizinischen in vivo Anwendung werden die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel in Mengen von 1×10^{-5} bis 5×10^4 nmol/kg Körpergewicht, vorzugsweise in Mengen zwischen 1×10^{-3} bis 5×10^2 nmol/kg Körpergewicht
20 dosiert. Ausgehend von einem mittleren Körpergewicht von 70 kg beträgt die Radioaktivitätsmenge für diagnostische Anwendungen zwischen 0,05 bis 50 mCi, vorzugsweise 5 bis 30 mCi pro 70 kg Applikation. Für therapeutische
25 Anwendungen werden zwischen 5 und 500 mCi, vorzugsweise 10 bis 350 mCi appliziert. Die Applikation erfolgt normalerweise durch intravenöse, intraarterielle, peritoneale oder intertumorale Injektion von 0,1 bis 2 ml einer Lösung der erfindungsgemäßen Mittel. Bevorzugt ist die intravenöse Applikation.

30 Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung des Erfindungsgegenstandes.

Beispiel 12-(S-Piperonyl)mercaptonicotinsäure 1

1,55 g wasserfreie 2-Mercaptonicotinsäure (10 mmol)
suspendiert man in 10 ml Eisessig und gibt dazu etwa
2,28 g des Piperonylalkohols (15 mmol) sowie 2,1 ml BF₃-
Diethyletherat (15 mmol). Es wird 1-2 h bei RT gerührt,
wobei sich alles klar löst. Anschließend engt man im
Rotationsdamfer bei 40°C Badtemperatur ein. Der ölige
Rückstand wird in Essigester gelöst. Durch Verreiben mit
Diethylether kristallisiert das geschützte
Nicotinsäurederivat aus.

Ausbeute: 72%

Analyse:

Ber.:	C 58,12	H 3,83	N 4,84	O 22,12	S 11,08
Gef.:	C 57,77	H 3,92	N 4,65		S 11,01

2-(S-Piperonyl)mercaptonicotinsäure-N-hydroxysuccinimido-
ester 2

Zu einer Lösung von 2,89 g der Säure 1 (10 mmol), 2,80 ml
Triethylamin und 1,15 g N-Hydroxysuccinimid (10 mmol) in
50 ml wasserfreiem Dichlormethan werden unter Rühren bei
-10°C 2,27 g DCC (11 mmol) in 50 ml wasserfreiem
Dichlormethan zugetropft und 2 Stunden bei 0°C und 4
Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird auf
-20°C gekühlt und vom ausgefallenen Harnstoff
abfiltriert. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der
Rückstand chromatographiert (Kieselgel, Dichlormethan).

Ausbeute: 74%

Analyse:

Ber.:	C 55,96	H 3,65	N 7,25	O 24,85	S 8,30
Gef.:	C 55,65	H 3,74	N 7,41		S 8,20

N,N'-Bis[2-(S-Piperonyl)mercaptonicotinylcarbamoyl]-
ethylendiamin 3

Zu einer gerührten Lösung von 6,01 g Ethylendiamin (100 mmol) in wenig wasserfreiem Dichlormethan werden bei 0°C 5,78 des aktivierten Esters 2 (200 mmol) in wenig wasserfreiem Dichlormethan und 20,2 g Triethylamin (200 mmol) zugegeben. Es wird 2 Stunden bei 0°C und weitere 24 Stunden bei RT gerührt. Anschließend wird im Vakuum eingedampft und in Dichlormethan aufgenommen. Es wird 2x mit 0,5 N HCl und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird durch Verreiben mit Diethylether kristallisiert.

Ausbeute: 39%

Analyse:

15	C 59,79	H 4,35	N 9,30	O 15,93	S 10,64
	C 59,61	H 4,45	N 9,24		S 10,52

N,N'-Bis[2-mercaptotnicotincarbamoyl]ethylendiamin 4

Zu 10 ml Trifluoressigsäure werden unter Ausschluß von Sauerstoff bei Raumtemperatur 603 mg des geschützten Nicotinsäurederivates 3 (1 mmol) und eine Spur Anisol gegeben und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Trifluoressigsäure im Vakuum abgezogen und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Nach Waschen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der ölige Rückstand wird durch Verreiben mit Diethylether kristallisiert.

Ausbeute: 89%

Analyse:

30	Ber.:	C 50,28	H 4,22	N 16,75	O 9,57	S 19,18
	Gef.:	C 50,20	H 4,35	N 16,56		S 19,08

N,N'-Bis[2-mercaptonicotincarbamoyl]ethyldiamin-
Technetium-99m-Komplex

10 mg der Verbindung 5 werden in 1,0 ml Ethanol gelöst.
50 µl dieser Ligand-Lösung werden mit 250 µl Ethanol, 50
5 µl einer desoxygenierten wäßrigen Citratlösung (50
mg/ml), 2,5 µl einer desoxygenierten Zinn(II)-chlorid-
Lösung (5 mg/ml 0,1 N HCl) und 100 µl einer Pertechnetat-
Lösung (400- 1000 µCi) versetzt. Das Reaktionsgemisch
wird nach einer Inkubationszeit von 10 min mittels HPLC
10 auf die Reinheit des gebildeten Tc-Komplexes untersucht:
LiChrospher RP-18 Säule, 5µ, 125 x 4 mm;
Gradientenelution von 100% A nach 100% B innerhalb von 15
min (Eluent A: Acetonitril/Na-phosphat 5 mM, pH 2,0
(10/90); Eluent B: Acetonitril/Na-phosphat 5 mM, pH 2,0
15 (75/25); 1 ml/min. Die radiochemische Reinheit ist > 99%.

Beispiel 2

20 2-(S-Triphenylmethyl)mercaptonicotinsäure 5

1,55 g wasserfreie 2-Mercaptonicotinsäure (10 mmol)
suspendiert man in 10 ml Eisessig und gibt dazu etwa
2,6 g des Triphenylmethylcarbinols (10 mmol) sowie 2,1 ml
BF₃-Diethyletherat (15 mmol). Es wird 1-2 h bei RT
25 gerührt, wobei sich alles klar löst. Anschließend engt
man im Rotationsdampfer bei 40°C Badtemperatur ein. Der
ölige Rückstand wird in Essigester gelöst. Durch
Verreiben mit Diethylether kristallisiert das geschützte
Nicotinsäurederivat aus.

30 Ausbeute: 90%

Analyse:

Ber.:	C 75,54	H 4,82	N 3,52	O 8,05	S 8,07
Gef.:	C 75,06	H 4,93	N 3,64		S 8,18

2-(S-Triphenylmethyl)mercaptonicotinsäure-N-hydroxy-succinimidoester 6

Zu einer Lösung von 3,97 g der Säure 1 (10 mmol), 2,80 ml Triethylamin und 1,15 g N-Hydroxysuccinimid (10 mmol) in 50 ml wasserfreiem Dichlormethan werden unter Rühren bei -10°C 2,16 g DCC (11 mmol) in 50 ml wasserfreiem Dichlormethan zugetropft und 2 Stunden bei 0°C und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird auf -20°C gekühlt und vom ausgefallenen Harnstoff abfiltriert. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographiert (Kieselgel, Dichlormethan). Ausbeute: 64%

Analyse:

Ber.:	C 70,43	H 4,48	N 5,66	O 12,94	S 6,48
Gef.:	C 70,22	H 4,68	N 5,46		S 6,44

N,N'-Bis[2-(S-Triphenylmethyl)mercaptonicotinyl]-diaminopropionsäureethylester 7

Zu einer Suspension von 2,05 Diaminopropionsäure-ethylester Dihydrochlorid (10 mmol) in wenig wasserfreiem Dimethylformamid werden bei 0°C zunächst 9,89 g des aktivierten Esters 6 (20 mmol) in wenig wasserfreiem Dimethylformamid und anschließend unter Eiskühlung 5,05 g Triethylamin (50 mmol) zugegeben. Es wird 2 Stunden bei 0°C und weitere 24 Stunden bei RT gerührt. Anschließend wird im Vakuum eingedampft und in Dichlormethan aufgenommen. Es wird 2x mit 0,5 N HCl und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird chromatographiert (Kieselgel, Dichlormethan).

Ausbeute: 29%

Analyse:

C 74,13	H 5,20	N 6,29	O 7,18	S 7,20
C 73,83	H 5,45	N 6,34		S 7,28

N,N'-Bis[2-(S-Triphenylmethyl)mercaptonicotinyl]-
diaminopropionsäure 8

8,91 g des Esters werden in wäßrig/ethanolischer
Kalilauge (4,0 g = 72 mmol KOH, 20 ml Wasser, 40 ml
Ethanol) 6 h bei RT gerührt. Anschließend wird mit Wasser
verdünnt und mit halbkonz. HCl angesäuert. Der
Niederschlag wird abgesaugt, gewaschen und getrocknet.
Ausbeute: 90%

Analyse:

Ber.:	C 73,76	H 4,91	N 6,49	O 7,42	S 7,43
Gef.:	C 73,41	H 5,03	N 6,54		S 7,56

N,N'-Bis[2-mercaptonicotinyl]diaminopropionsäure 9

863 mg der Säure 8 (1 mmol) werden 45 Minuten bei 0°C mit
10 ml wasserfreiem HF in Gegenwart von 5 ml Anisol und
3,5 ml Diethylsulfid behandelt. Nach Abdampfen der Säure
wird der verbleibende Rückstand in Ethylacetat
aufgenommen und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und
Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach
Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein langsam
kristallisierendes Öl.

Ausbeute: 43%

Analyse:

Ber.:	C 47,61	H 3,73	N 14,81	O 16,91	S 16,95
Gef.:	C 47,48	H 3,87	N 15,03		S 16,46

N,N'-Bis[2-mercaptonicotinyl]diaminopropionsäure.
Technetium-99m-Komplex

10 mg der Verbindung 5 werden in 1,0 ml Ethanol gelöst.
50 µl dieser Ligand-Lösung werden mit 100 µl Ethanol,
150 µl Phosphatpuffer pH 8,5, 50 µl einer desoxygenierten
wäßrigen Citratlösung (50 mg/ml), 2,5 µl einer
desoxygenierten Zinn(II)-chlorid-Lösung (5 mg/ml 0,1 N
HCl) und 100 µl einer Pertechetat-Lösung (400- 1000 µCi)
versetzt. Das Reaktionsgemisch wird nach einer
Inkubationszeit von 10 min mittels HPLC auf die Reinheit

des gebildeten Tc-Komplexes untersucht: LiChrospher RP-18 Säule, 5 μ , 125 x 4,6 mm; Gradientenelution von 100% A nach 100% B innerhalb von 15 min (Eluent A: Acetonitril/Na-phosphat 5 mM, pH 2,0 (10/90); Eluent B: Acetonitril/Na-phosphat 5 mM, pH 2,0 (75/25); 1 ml/min. Die radiochemische Reinheit ist > 97%.

Beispiel 3

N,N'-Bis[2-(S-Triphenylmethyl)mercaptonicotinyl]-diaminopropionsäurehexylamid 10

Zu einer Lösung von 4,32 g der Säure 8 (5 mmol), 1,5 ml Triethylamin und 575 mg N-Hydroxysuccinimid (5 mmol) in 100 ml wasserfreiem Dichlormethan werden unter Rühren bei -10°C 1,13 g DCC (5,5 mmol) in 25 ml wasserfreiem Dichlormethan zugetropft und 2 Stunden bei 0°C gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 506 mg Hexylamin (5 mmol) in Dichlormethan innerhalb von 30 Minuten zugetropft. Es wird zunächst weitere 2 Stunden bei 0°C gerührt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt wird vom Harnstoff abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft und in Dichlormethan aufgenommen. Nach erneuter Filtration wird 2x mit 0,5 N HCl und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird durch Verreiben mit Diethylether kristallisiert.

Ausbeute: 81%

Analyse:

Ber.:	C 74,89	H 5,86	N 7,40	O 5,07	S 6,78
Gef.:	C 74,71	H 5,98	N 7,31		S 6,91

N,N'-Bis[2-mercaptonicotinyl]diaminopropionsäurehexylamid 11

946 mg des Amids 10 (1 mmol) werden 45 Minuten bei 0°C mit 10 ml wasserfreiem HF in Gegenwart von 5 ml Anisol und 3,5 ml Diethylsulfid behandelt. Nach Abdampfen der Säure wird der verbleibende Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet. Chromatographische Reinigung über Kieselgel mit Dichlormethan ergibt 272 mg eines Öls.

Ausbeute: 59%

Analyse:

10	Ber.:	C 54,64	H 5,90	N 15,17	O 10,40	S 13,89
	Gef.:	C 55,04	H 6,03	N 15,43		S 13,66

N,N'-Bis[2-mercaptonicotincarbamoyl]diamino-propionsäurehexylamid 11. Technetium-99m-Komplex

10 mg der Verbindung 11 werden in 1,0 ml Ethanol gelöst. 50 µl dieser Ligand-Lösung werden mit 250 µl Ethanol, 50 µl einer desoxygenierten wäßrigen Citratlösung (50 mg/ml), 2,5 µl einer desoxygenierten Zinn(II)-chlorid-Lösung (5 mg/ml 0,1 N HCl) und 100 µl einer Pertechetat-Lösung (400- 1000 µCi) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird nach einer Inkubationszeit von 10 min mittels HPLC auf die Reinheit des gebildeten Tc-Komplexes untersucht: LiChrospher RP-18 Säule, 5µ, 125 x 4,6 mm; Gradientenelution von 100% A nach 100% B innerhalb von 15 min (Eluent A: Acetonitril/Na-phosphat 5 mM, pH 2,0 (10/90); Eluent B: Acetonitril/Na-phosphat 5 mM, pH 2,0 (75/25); 1 ml/min. Die radiochemische Reinheit ist > 97%.

Beispiel 4

N,N'-Bis[2-(S-Triphenylmethyl)mercaptonicotincarbamoyl]ethylendiaminocarbonyl-D-Trp-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp 12

Zu einer Lösung von 863 mg der Säure 8 (1 mmol), 280 µl Triethylamin und 115 mg N-Hydroxysuccinimid (1,0 mmol) in 10 ml wasserfreiem Dichlormethan werden unter Rühren bei

-10°C 211 mg DCC (1,1 mmol) in 5 ml wasserfreiem
Dichlormethan zugetropft und 2 Stunden bei 0°C gerührt.
Anschließend wird eine Lösung von 845 mg H₂N-D-Trp-Leu-
Asp-Ile-Ile-Trp-COOH (1 mmol) und DMF innerhalb von 30
5 Minuten zugetropft. Es wird zunächst weitere 2 Stunden
bei 0°C gerührt und 12 Stunden bei Raumtemperatur
gerührt. Das Produkt wird vom Harnstoff abfiltriert und
das Filtrat im Vakuum eingedampft und in Dichlormethan
aufgenommen. Nach erneuter Filtration wird 2x mit 0,5 N
10 HCl und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung
gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das
Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird durch
Verreiben mit Diethylether kristallisiert.

Ausbeute: 36%

15 Analyse:

Ber.:	C 68,94	H 5,96	N 9,95	O 11,36	S 3,80
Gef.:	C 70,02	H 6,08	N 9,78		S 3,52

N.N'-Bis[2-mercaptonicotinincarbamoyllethylen-
20 diaminocarbonyl-D-Trp-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp 13

1,69 g des Peptides 12 (1 mmol) wird 45 Minuten bei 0°C
mit 20 ml wasserfreiem HF in Gegenwart von 5 ml Anisol
und 3,5 ml Diethylsulfid behandelt. Nach Abdampfen der
Säure wird der verbleibende Rückstand in 5% Essigsäure
25 aufgenommen, mehrmals mit Diethylether gewaschen und
lyophilisiert. Chromatographische Reinigung über Sephadex
G-10 mit 0,2 M Essigsäure ergibt 579 mg eines Öls.

Ausbeute: 48%

Analyse:

30 Ber.:	C 58,79	H 6,02	N 13,94	O 15,93	S 5,32
Gef.:	C 58,39	H 6,31	N 13,88		S 5,22

N,N'-Bis[2-mercaptonicotinincarbamoyl]ethylen-
diaminocarbonyl-D-Trp-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp-
Technetium-99m-Komplex

10 mg der Verbindung 13 werden in 1,0 ml Ethanol gelöst.
5 50 µl dieser Ligand-Lösung werden mit 100 µl Ethanol,
150 µl Phosphatpuffer pH 8,5, 50 µl einer desoxygenierten
wäßrigen Citratlösung (50 mg/ml), 2,5 µl einer
desoxygenierten Zinn(II)-chlorid-Lösung (5 mg/ml 0,1 N
HCl) und 100 µl einer Pertechetat-Lösung (400- 1000 µCi)
10 versetzt. Das Reaktionsgemisch wird nach einer
Inkubationszeit von 10 min mittels HPLC auf die Reinheit
des gebildeten Tc-Komplexes untersucht: LiChrospher RP-18
Säule, 5µ, 125 x 4,6 mm; Gradientenelution von 100% A
nach 100% B innerhalb von 15 min (Eluent A:
15 Acetonitril/Na-phosphat 5 mM, pH 2,0 (10/90); Eluent B:
Acetonitril/Na-phosphat 5 mM, pH 2,0 (75/25); 1 ml/min.
Die radiochemische Reinheit ist > 96%.

20 **Beispiel 5**

Diaminobernsteinsäureethylester 14

In die Mischung von 5 g Diaminobernsteinsäure (34 mmol)
und 100 ml Ethanol werden unter Rühren 1,5 h trockenes
25 HCl-Gas eingeleitet und 6 h zum Sieden erhitzt. Nach
Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel
abgezogen. Es verbleiben 6,97 g weiße Kristalle.
Ausbeute: 74%

Analyse:

30 Ber.: C 34,67 H 6,55 N 10,11 O 23,09
Gef.: C 34,82 H 6,71 N 9,96

N,N'-Bis[2-(S-Triphenylmethyl)mercaptonicotinincarbamoyl]-
diamino-bernsteinsäureethylester 15

35 Zu einer gerührten Lösung von 2,77 g 14 (10 mmol) in
wenig wasserfreiem THF bei 0°C 744 mg des aktivierten

Esters (20 mmol) in wenig wasserfreiem THF und 2,02 g Triethylamin (20 mmol) zugegeben. Es wird 2 Stunden bei 0°C und weitere 24 Stunden bei RT gerührt. Anschließend wird im Vakuum eingedampft und in Dichlormethan aufgenommen. Es wird 2x mit 0,5 N HCl gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird durch Verreiben mit Diethylether kristallisiert.

Ausbeute: 41%

Analyse:

Ber.:	C 72,33	H 5,23	N 5,82	O 9,97	S 6,66
-------	---------	--------	--------	--------	--------

Gef.:	C 72,09	H 5,43	N 5,76		S 6,46
-------	---------	--------	--------	--	--------

N,N'-Bis[2-(S-Triphenylmethyl)mercaptonicotinyl]-diamino-bernsteinsäure 16

5,87 des Esters werden in wäßrig/ethanolischer Kalilauge (4,0 g = 72 mmol KOH, 20 ml Wasser, 40 ml Ethanol) 6 h bei RT gerührt. Anschließend wird mit Wasser verdünnt und mit halbkonz. HCl angesäuert. Der Niederschlag wird abgesaugt, gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 87%

Analyse:

Ber.:	C 71,50	H 4,67	N 6,18	O 10,58	S 7,07
-------	---------	--------	--------	---------	--------

Gef.:	C 70,94	H 4,85	N 6,16		S 7,11
-------	---------	--------	--------	--	--------

N,N'-Bis[2-(S-Triphenylmethyl)mercaptonicotinyl]-diamino-bernsteinsäureanhydrid 17

Man erhitzt 3,32 g (5 mmol) des Bernsteinsäurederivats und 1,17 g (15 mmol) Acetylchlorid solange unter Rückfluß bis das Bernsteinsäurederivat vollständig in Lösung gegangen ist. Der Überschuß an Acetylchlorid wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand über Phosphorpentaoxid im Vakuum getrocknet und aus Dichlormethan/Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 81%

Analyse:

Ber.:	C 72,95	H 4,54	N 6,30	O 9,00	S 7,21
Gef.:	C 72,65	H 4,67	N 6,11		S 7,44

5 N,N'-Bis[2-(S-Triphenylmethyl)mercaptonicotinyl]-
2,3-diamino-2-[carbonyl(Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe)]-
propionsäure 18

10 Zu einer Lösung von 889 mg des Säureanhydrids und 505 mg
 Triethylamin in wasserfreiem Dimethylformamid wird die
 Lösung von 775 mg des Peptids H₂N-Val-Tyr-Ile-His-Pro-
 Phe-COOH in wenig Dimethylformamid langsam zugegeben und
 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird
 das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand
 durch Verreiben mit Diethylether kristallisiert.

15 Ausbeute: 31%

Analyse:

Ber.:	C 67,85	H 5,69	N 10,10	O 12,50	S 3,85
Gef.:	C 67,54	H 5,78	N 10,01		S 3,47

20 N,N'-Bis[2-mercaptonicotinyl]-2,3-diamino-2-
[carbonyl(Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe)]propionsäure 19

1,66 g des Peptides 18 (1 mmol) wird 45 Minuten bei 0°C
 mit 20 ml wasserfreiem HF in Gegenwart von 5 ml Anisol
 und 3,5 ml Diethylsulfid behandelt. Nach Abdampfen der
 25 Säure wird der verbleibende Rückstand in 5% Essigsäure
 aufgenommen und mehrmals mit Diethylether gewaschen und
 lyophilisiert. Chromatographische Reinigung über Sephadex
 G-10 mit 0,2 M Essigsäure ergibt 636 mg eines Öls.

Ausbeute: 54%

30 Analyse:

Ber.:	C 57,03	H 5,64	N 14,25	O 17,64	S 5,44
Gef.:	C 57,23	H 5,71	N 14,18		S 5,23

35 N,N'-Bis[2-mercaptonicotinyl]ethylen-
diaminocarbonyl-D-Trp-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp-
Technetium-99m-Komplex

10 mg der Verbindung 19 werden in 1,0 ml Ethanol gelöst.

50 μ l dieser Ligand-Lösung werden mit 100 μ l Ethanol,
150 μ l Phosphatpuffer pH 8,5, 50 μ l einer

desoxygenierten wäßrigen Citratlösung (50 mg/ml), 2,5

5 μ l einer desoxygenierten Zinn(II)-chlorid-Lösung (5
mg/ml 0,1 N HCl) und 100 μ l einer Pertechetat-Lösung

(400- 1000 μ Ci) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird

nach einer Inkubationszeit von 10 min mittels HPLC

auf die Reinheit des gebildeten Tc-Komplexes

10 untersucht: LiChrospher RP-18 Säule, 5 μ , 125 x 4,6

mm; Gradientenelution von 100% A nach 100% B

innerhalb von 15 min (Eluent A: Acetonitril/Na-

phosphat 5 mM, pH 2,0 (10/90); Eluent B:

Acetonitril/Na-phosphat 5 mM, pH 2,0 (75/25); 1

15 ml/min. Die radiochemische Reinheit ist > 94%.

20

25

30

35

Analyse:

Ber.:	C 72,95	H 4,54	N 6,30	O 9,00	S 7,21
Gef.:	C 72,65	H 4,67	N 6,11		S 7,44

5 N,N'-Bis[2-(S-Triphenylmethyl)mercaptonicotinincarbamoyl]-
2,3-diamino-2-[carbonyl(Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe)]-
propionsäure 18

10 Zu einer Lösung von 889 mg des Säureanhydrids und 505 mg
 Triethylamin in wasserfreiem Dimethylformamid wird die
 Lösung von 775 mg des Peptids H₂N-Val-Tyr-Ile-His-Pro-
 Phe-COOH in wenig Dimethylformamid langsam zugegeben und
 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird
 das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand
 durch Verreiben mit Diethylether kristallisiert.

15 Ausbeute: 31%

Analyse:

Ber.:	C 67,85	H 5,69	N 10,10	O 12,50	S 3,85
Gef.:	C 67,54	H 5,78	N 10,01		S 3,47

20 N,N'-Bis[2-mercaptonicotinincarbamoyl]-2,3-diamino-2-
[carbonyl(Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe)]propionsäure 19

1,66 g des Peptides 18 (1 mmol) wird 45 Minuten bei 0°C
 mit 20 ml wasserfreiem HF in Gegenwart von 5 ml Anisol
 und 3,5 ml Diethylsulfid behandelt. Nach Abdampfen der
 25 Säure wird der verbleibende Rückstand in 5% Essigsäure
 aufgenommen und mehrmals mit Diethylether gewaschen und
 lyophilisiert. Chromatographische Reinigung über Sephadex
 G-10 mit 0,2 M Essigsäure ergibt 636 mg eines Öls.

Ausbeute: 54%

30 Analyse:

Ber.:	C 57,03	H 5,64	N 14,25	O 17,64	S 5,44
Gef.:	C 57,23	H 5,71	N 14,18		S 5,23

35 N,N'-Bis[2-mercaptonicotinincarbamoyl]ethylen-
diaminocarbonyl-D-Trp-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp-
Technetium-99m-Komplex

10 mg der Verbindung 19 werden in 1,0 ml Ethanol gelöst.
50 μ l dieser Ligand-Lösung werden mit 100 μ l Ethanol,
150 μ l Phosphatpuffer pH 8,5, 50 μ l einer
desoxygenierten wäßrigen Citratlösung (50 mg/ml), 2,5
5 μ l einer desoxygenierten Zinn(II)-chlorid-Lösung (5
mg/ml 0,1 N HCl) und 100 μ l einer Pertechetat-Lösung
(400- 1000 μ Ci) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird
nach einer Inkubationszeit von 10 min mittels HPLC
auf die Reinheit des gebildeten Tc-Komplexes
10 untersucht: LiChrospher RP-18 Säule, 5 μ , 125 x 4,6
mm; Gradientenelution von 100% A nach 100% B
innerhalb von 15 min (Eluent A: Acetonitril/Na-
phosphat 5 mM, pH 2,0 (10/90); Eluent B:
Acetonitril/Na-phosphat 5 mM, pH 2,0 (75/25); 1
15 ml/min. Die radiochemische Reinheit ist > 94%.

20

25

30

35

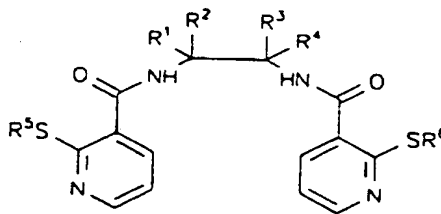
Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin

M ein Radioisotop von Tc oder Re und L einen Liganden der allgemeinen Formel (II)



(II)

bedeutet, worin

R^1 und R^3 gleich oder unterschiedlich sind und jeweils für ein Wasserstoffatom und/oder für einen verzweigten oder unverzweigten C_{1-6} -Alkylrest oder gemeinsam einen gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten, aliphatischen oder aromatischen C_{3-6} -Zyklus stehen,

R^2 und R^4 gleich oder unterschiedlich sind und jeweils für ein Wasserstoffatom, für einen verzweigten oder unverzweigten C_{1-6} -Alkylrest oder einen Rest $-CO-R^7$,

worin

R^7 eine Hydroxyl-, eine verzweigte oder geradkettige, zyklische oder polyzyklische C_{1-30} -Alkoxy-, Alkenyloxy-, Polyalkenyloxy-,

Alkinyloxy-, Polyalkinyloxy-, Aryloxy-,
Alkylaryloxy- oder Arylalkyloxygruppe, die
gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxy-, Oxo-,
Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-,
5 Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen mit bis zu 20
Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder
gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome
aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen
und/oder substituiert ist und gegebenenfalls
10 gemeinsam ein Carbonsäureanhydrid bilden oder
eine N(R^aR^b)-Gruppe,

wobei R^a und R^b gleich oder verschieden sind
und/oder ein Wasserstoffatom, einen
verzweigten oder geradkettigen, zyklischen
15 oder polyzyklischen C₁₋₃₀-Alkyl-, Alkenyl-,
Polyalkenyl, Alkinyl-, Polyalkinyl-, Aryl-,
Alkylaryl- oder Arylalkylrest darstellen, der
gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxy-, Oxo-,
Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-,
20 Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen mit bis
zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist
und/oder gegebenenfalls durch ein oder
mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P,
As, Se unterbrochen und/oder substituiert
25 ist,
darstellt,
stehen,

R⁵ und R⁶ gleich oder unterschiedlich sind und
30 jeweils für ein Wasserstoffatom, für einen
verzweigten oder unverzweigten C₁₋₆-Alkylrest oder
für eine Schwefelschutzgruppe stehen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
35 daß R¹ und R² für ein Wasserstoffatom stehen.

3. Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß R^3 und R^4 unterschiedlich sind und R^3 für ein Wasserstoffatom und R^4 für einen Rest $-CO-R^7$,

worin

R^7 eine Hydroxyl-, eine verzweigte oder geradkettige C_{1-30} -Alkoxy- oder eine $N(R^aR^b)$ -Gruppe bedeutet,

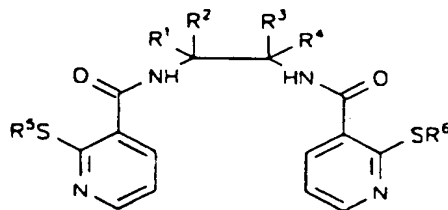
wobei

R^a und R^b gleich oder verschieden sind und/oder ein Wasserstoffatom, einen verzweigten oder geradkettigen, zyklischen oder polyzyklischen C_{1-30} -Alkylrest darstellen, der gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino-, oder Alkoxygruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S unterbrochen und/oder substituiert ist,

stehen.

4. Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß R^3 und R^4 gleich sind und gemeinsam ein Carbonsäureanhydrid bilden.

5. Liganden der allgemeinen Formel (II)



(II)

worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 jeweils die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

5 6. Liganden nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 und R^2 für ein Wasserstoff stehen.

10 7. Liganden nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, R^3 und R^4 unterschiedlich sind und R^3 für ein Wasserstoffatom und R^4 für einen Rest $-\text{CO}-R^7$, worin

R^7 eine Hydroxyl-, eine verzweigte oder geradkettige C_{1-30} -Alkoxy- oder eine $\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$ -Gruppe, wobei

15 R^a und R^b gleich oder verschieden sind und/oder ein Wasserstoffatom, einen verzweigten oder geradkettigen, zyklischen oder polyzyklischen C_{1-30} -Alkylrest darstellen, der gegebenenfalls mit Hydroxy-,
20 Oxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino- oder Alkoxygruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S
25 unterbrochen und/oder substituiert ist, darstellt, stehen.

30 8. Verbindungen nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß R^3 und R^4 gleich sind und gemeinsam ein Carbonsäureanhydrid bilden.

35 9. Konjugate, enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel (I und/oder II) und sich selektiv in erkranktem Gewebe anreichernden Substanzen, wobei zwischen diesen eine kovalente Bindung besteht und

diese im Falle von Carboxyl- oder Aminogruppen
enthaltenden Substanzen wie natürlich vorkommende
oder modifizierte Oligonukleotide, bei denen der
Abbau durch natürlich vorkommende Nukleasen
5 verhindert oder erschwert ist, Peptiden, Proteinen,
Antikörpern oder deren Fragmente amidisch oder im
Falle von Hydroxylgruppen enthaltenden Substanzen wie
Fettalkoholen esterartig oder im Falle von
Aldehydgruppen enthaltenden Substanzen imidisch
10 vorliegt.

10. Konjugate nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet,
daß die sich in erkranktem Gewebe anreichernden
Substanzen Peptide wie Endotheline, Teilsequenzen von
15 Endothelinen, Endothelin-Analoga, Endothelin-
Derivate, Endothelin-Antagonisten oder Angiotensine,
Teilsequenzen von Angiotensinen, Angiotensin-Analoga,
Angiotensin-Derivate und Angiotensin-Antagonisten
sowie chemotaktische Peptide bedeuten.

11. Konjugate nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet,
daß die Peptide die folgenden Sequenzen oder Teile
davon

25 Cys-Ser-Cys-Ser-Ser-Leu-Met-Asp-Lys-Glu-Cys-Val-Tyr

Phe-Cys-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,

30 Cys-Ser-Cys-Ser-Ser-Trp-Leu-Asp-Lys-Glu-Cys-Val-Tyr-

Phe-Cys-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,

35

Cys-Thr-Cys-Phe-Thr-Tyr-Lys-Asp-Lys-Glu-Cys-Val-Tyr-

Phe-Cys-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,

5

Cys-Ser-Ala-Ser-Ser-Leu-Met-Asp-Lys-Glu-Ala-Val-Tyr-

Phe-Cys-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,

10

Cys-Ser-Cys-Lys-Asp-Met-Thr-Asp-Lys-Glu-Cys-Leu-Asn-

Phe-Cys-His-Gln-Asp-Val-Ile-Trp,

15

Ala-Ser-Cys-Ser-Ser-Leu-Met-Asp-Lys-Glu-Cys-Val-Tyr-

Phe-Ala-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,

20

Ala-Ser-Ala-Ser-Ser-Leu-Met-Asp-Lys-Glu-Ala-Val-Tyr-

Phe-Ala-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,

Cys-Ser-Cys-Ser-Ser-Leu-Met-Asp-Lys-Glu-Cys-Val-Tyr-

Phe-Cys-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,

25

Cys-Thr-Cys-Phe-Thr-Tyr-Lys-Asp-Lys-Glu-Ala-Val-Tyr-

Phe-Ala-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,

Cys-Val-Tyr-Phe-Cys-His-Gln-Asp-Val-Ile-Trp,

30

N-Acetyl-Leu-Met-Asp-Lys-Glu-Ala-Val-Tyr-Phe-Ala-His-
Gln-Asp-Val-Ile-Trp,

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu,

35

Ac-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu,

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe,

Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe,

5

Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu,

Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Ala,

10

For-Met-Leu-Phe,

For-Met-Leu-Phe-Lys,

die Teilsequenzen

15

His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,

D-Trp-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,

20

Phe-D-Trp-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,

Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe,

Val-Tyr-Ile-His-Pro,

25

oder die cyclischen Aminosäuresequenzen

Cyclo-(DTrp-DAsp-Pro-DVal-Leu),

30

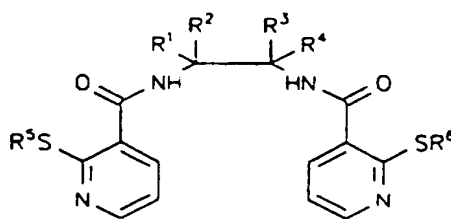
Cyclo-(DGlu-Ala-alloDile-Leu-DTrp)

aufweisen.

12. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der
allgemeinen Formel (I), dadurch gekennzeichnet, daß
man Technetium-99m oder Re in Form von Pertechnetat

35

oder Perrhenat in Gegenwart eines Reduktionsmittels und gegebenenfalls eines Hilfsliganden mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (II)

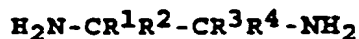


(I)

worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

umsetzt.

13. Verfahren zur Herstellung von Liganden der allgemeinen Formel (II), dadurch gekennzeichnet, daß man S-geschützte Nicotinsäure in an sich bekannter Weise in einem aprotischen Lösungsmittel unter Zusatz einer geeigneten Base in einen gegebenenfalls aktivierten Ester überführt und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

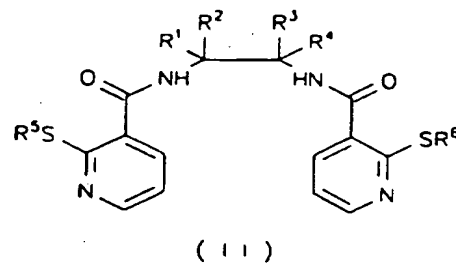


(III)

worin R¹, R², R³ und R⁴ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

bei Temperaturen von -20° bis 180°C zu Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

44



worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 die in Anspruch 1
angegebene Bedeutung haben,

umsetzt

und gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen in an
sich bekannter Weise abspaltet.

14. Kit zur Herstellung von Radiopharmaka, bestehend aus
einer Verbindung der allgemeinen Formel (II) gemäß
einem der Ansprüche 5 bis 8 oder einem Konjugat gemäß
einem der Ansprüche 9 bis 11 sowie einem
Reduktionsmittel und gegebenenfalls einem
Hilfsliganden, die in trockenem Zustand oder in
Lösung vorliegen, sowie einer Gebrauchsanleitung mit
einer Reaktionsvorschrift zur Umsetzung der
beschriebenen Verbindungen mit Technetium-99m oder Re
in Form einer Pertechnetatlösung oder
Perrhenatlösung.

15. Radiopharmazeutische Zusammensetzung zur nicht
invasiven in vivo Darstellung von Organen, Rezeptoren
und rezeptorhaltigem Gewebe und/oder von
atherosklerotischen Plaques, dadurch gekennzeichnet,
daß sie eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1
bis 4 oder ein Konjugat gemäß einem der Ansprüche 9
bis 11 sowie gegebenenfalls mit den in der Galenik
üblichen Zusätzen enthält, wobei die Verbindung in
einem Kit nach Anspruch 14 mit Technetium-99m oder Re

in Form einer Pertechnetat- oder Perrhenatlösung zubereitet wird.

16. Verfahren zur radiodiagnostischen Untersuchung,
5 gekennzeichnet dadurch, daß eine radiopharmazeutische
Zusammensetzung nach Anspruch 15 in einer Menge von
0,1 bis 30 mCi, bevorzugt von 0,5 bis 10 mCi pro 70
kg Körpergewicht einem Patienten verabreicht und die
10 vom Patienten abgegebene Strahlung aufgezeichnet
wird.

15

20

25

30

35

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

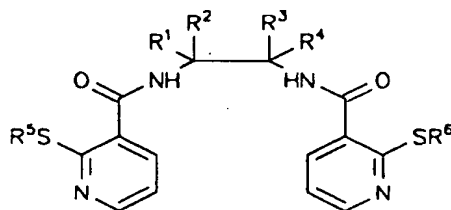


INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 51/08, 51/04	A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/10853 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 27. März 1997 (27.03.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE96/01824 (22) Internationales Anmeldedatum: 19. September 1996 (19.09.96) (30) Prioritätsdaten: 195 36 783.9 21. September 1995 (21.09.95) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): INSTITUT FÜR DIAGNOSTIKFORSCHUNG GMBH AN DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN [DE/DE]; Spandauer Damm 130, D-14050 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DINKELBORG, Ludger [DE/DE]; Emdenzeile 5, D-13585 Berlin (DE). HILGER, Christoph, Stephan [DE/DE]; Ostenderstrasse 3a, D-13353 Berlin (DE). KRAMP, Wolfgang [DE/DE]; Damwildsteig 41a, D-13503 Berlin (DE). PLATZEK, Johannes [DE/DE]; Grottkauer Strasse 55, D-12621 Berlin (DE). RADÜCHEL, Bernd [DE/DE]; Gollantzstrasse 132, D-13465 Berlin (DE). (74) Anwalt: WABLAT, Wolfgang; Potsdamer Chaussee 48, D-14129 Berlin (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, HU, JP, KR, NO, NZ, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 28. August 1997 (28.08.97)

(54) Title: N₂S₂-TYPE BI-FUNCTIONAL NICOTINAMIDE CHELATING AGENTS FOR RADIOACTIVE ISOTOPES

(54) Bezeichnung: BIFUNKTIONELLE NICOTINAMID-CHELATBILDNER VOM TYP N₂S₂ FÜR RADIOAKTIVE ISOTOPE



(57) Abstract

The invention pertains to novel compounds of general formula (I) in which M stands for a radioisotope of Tc or Re, L stands for a ligand of general formula (II) in which R¹, R², R³, R⁴, R⁵ and R⁶ can have different meanings and stand for groups which are suitable both for the coordinate bonding of metal ions and for coupling to selectively self-concentrating compounds. The novel compounds are used to form complexes of technetium and rhenium and are used in medical diagnostics and therapy.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue Verbindungen der allgemeinen Formel (I) M - L, worin M für ein Radioisotop von Tc oder Re und L für einen Liganden der allgemeinen Formel (II) steht, worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ unterschiedliche Bedeutung haben können und für Gruppen stehen, die einerseits für die koordinative Bindung von Metallionen, andererseits für die Kopplung an sich selektiv anreichernde Verbindungen geeignet sind. Die neuen Verbindungen dienen zur Komplexierung von Technetium und Rhenium und werden in der medizinischen Diagnostik und Therapie eingesetzt.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. Application No

PCT/DE 96/01824

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K51/08 A61K51/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 43 01 871 A (DIAGNOSTIKFORSCHUNG INST) 14 July 1994 see page 12 see page 34 in particular formula (IIj) ---	1-16
X	NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY, vol. 21, no. 2, 1 February 1994, pages 263-268, XP000434379 COULAIS Y ET AL: "SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND BIODISTRIBUTION OF NEW 99MTC OXO AND NITRIDO COMPLEXES WITH BI- AND TETRADENDATE UNSATURATED NS AND N2S2 SCHIFF BASES DERIVED FROM 2-AMINOCYCLOPENTENE-1- DITHIOCARBOXYLIC ACID AS POTENTIAL HEART IMAGING AGENTS" see abstract see figure 1 ---	1-16

-/-

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 July 1997

Date of mailing of the international search report

21.07.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Dullaart, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No

PCT/DE 96/01824

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BULL. CHEM. SOC. JPN., 1990, VOL. 63, NO. 4, pages 999-1004, XP002034477 YAMAMURA T. ET AL: "Ni(II) complexes of N,N'-ethylenebis(o-mercaptobenzamide): A quadridentate thiolato amide {S2N2} ligand" see figure 1 See Paragraph Results and Discussion ---	1-16
X	WO 93 15771 A (MALLINCKRODT MEDICAL INC) 19 August 1993 see page 24 ---	1-16
X	EP 0 403 243 A (MERCK FROSST CANADA INC) 19 December 1990 see page 4 - page 5 see claim 1 in particular formula b and d ---	1-16
Y	WO 94 09128 A (MALLINCKRODT MEDICAL INC) 28 April 1994 see figures 1-3 see figures 4-7 see examples ---	1-16
Y	WO 95 19791 A (NEORX CORP ; KASINA SUDHAKAR (US); DEWHURST TIMOTHY A (US); RENO JO) 27 July 1995 see abstract see examples ---	1-16
Y	WO 95 06633 A (RESOLUTION PHARMACEUTICALS INC) 9 March 1995 see abstract see examples ---	1-16
Y	WO 94 00489 A (DIATECH INC ; DEAN RICHARD T (US); LISTER JAMES JOHN (US)) 6 January 1994 see abstract see examples 1-16 ---	1-16
Y	BIOCONJUGATE CHEMISTRY, vol. 5, no. 3, 1 May 1994, pages 182-193, XP000446095 O'NEIL J P ET AL: "PROGESTIN RADIOPHARMACEUTICALS LABELED WITH TECHNETIUM AND RHENIUM: SYNTHESIS, BINDING AFFINITY, AND IN VIVO DISTRIBUTION OF A NEW PROGESTIN N2S2-METAL CONJUGATE" see abstract see chapter I see schema I ---	1-16

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. Application No.

PCT/DE 96/01824

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	WO 95 32192 A (NEORX CORP) 30 November 1995 see abstract see examples 1-7,9 ---	1-16
A	J MED CHEM, APR 1 1994, VOL. 37, NO. 7, PAGES 928-37, XP002034420 CHI DY ET AL: "Homodimeric and heterodimeric bis(amino thiol) oxometal complexes with rhenium(V) and technetium (V). Control of heterodimeric complex formation and an approach to metal complexes that mimic steroid hormones." see abstract see figures see tables see Paragraph Conclusion -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 96/01824

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
1. Observation: although claim 16 refers to a method for treatment of the human/animal body, the search was carried out and based on the cited effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 1-16
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
2. Owing to the large number of compounds covered by the wording of the claims, the search was based on the examples given in the description.
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark n Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No

PCT/DE 96/01824

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4301871 A	14-07-94	AU 666059 B	25-01-96
		AU 5314694 A	21-07-94
		CA 2113245 A	14-07-94
		EP 0606683 A	20-07-94
		JP 7149799 A	13-06-95
		ZA 9400186 A	18-08-94
-----	-----	-----	-----
WO 9315771 A	19-08-93	US 5310536 A	10-05-94
		AU 3610593 A	03-09-93
		EP 0630264 A	28-12-94
		JP 7503732 T	20-04-95
-----	-----	-----	-----
EP 0403243 A	19-12-90	CA 2019035 A	16-12-90
		DE 69023394 D	14-12-95
		DE 69023394 T	04-07-96
		JP 2512604 B	03-07-96
		JP 3081295 A	05-04-91
		US 5248764 A	28-09-93
-----	-----	-----	-----
WO 9409128 A	28-04-94	AU 5537994 A	09-05-94
		US 5571713 A	05-11-96
-----	-----	-----	-----
WO 9519791 A	27-07-95	CA 2180555 A	27-07-95
		EP 0743861 A	27-11-96
-----	-----	-----	-----
WO 9506633 A	09-03-95	AU 7528894 A	22-03-95
		CA 2169269 A	09-03-95
		EP 0716647 A	19-06-96
		US 5574140 A	12-11-96
-----	-----	-----	-----
WO 9400489 A	06-01-94	AU 4768893 A	24-01-94
		CA 2138647 A	06-01-94
		EP 0649434 A	26-04-95
		JP 8503924 T	30-04-96
		US 5620675 A	15-04-97
-----	-----	-----	-----
WO 9532192 A	30-11-95	CA 2190727 A	30-11-95
		EP 0759913 A	05-03-97
-----	-----	-----	-----

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen

PCT/DE 96/01824

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 A61K51/08 A61K51/04		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 43 01 871 A (DIAGNOSTIKFORSCHUNG INST) 14.Juli 1994 siehe Seite 12 siehe Seite 34 insbesondere Formel (II J) ---	1-16
X	NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY, Bd. 21, Nr. 2, 1.Februar 1994, Seiten 263-268, XP000434379 COULAIS Y ET AL: "SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND BIODISTRIBUTION OF NEW 99MTC OXO AND NITRIDO COMPLEXES WITH BI- AND TETRADENDATE UNSATURATED NS AND N2S2 SCHIFF BASES DERIVED FROM 2-AMINOCYCLOPENTENE-1- DITHIOCARBOXYLIC ACID AS POTENTIAL HEART IMAGING AGENTS" siehe Zusammenfassung siehe Abbildung 1 ---	1-16
-/-		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie </div>		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche <div style="text-align: center; font-weight: bold;">4.Juli 1997</div>		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts <div style="text-align: center; font-weight: bold;">21.07.97</div>
Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Dullaart, A</div>

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen

PCT/DE 96/01824

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	BULL. CHEM. SOC. JPN., 1990, VOL. 63, NO. 4, SEITEN 999-1004, XP002034477 YAMAMURA T. ET AL: "Ni(II) complexes of N,N'-ethylenebis(o-mercaptobenzamide): A quadridentate thiolato amide {S ₂ N ₂ } ligand" siehe Abbildung 1 siehe Paragraph Results and Discussion ---	1-16
X	WO 93 15771 A (MALLINCKRODT MEDICAL INC) 19.August 1993 siehe Seite 24 ---	1-16
X	EP 0 403 243 A (MERCK FROSST CANADA INC) 19.Dezember 1990 siehe Seite 4 - Seite 5 siehe Anspruch 1 insbesondere Formeln b und d ---	1-16
Y	WO 94 09128 A (MALLINCKRODT MEDICAL INC) 28.April 1994 siehe Abbildungen 1-3 siehe Abbildungen 4-7 siehe Beispiele ---	1-16
Y	WO 95 19791 A (NEORX CORP ; KASINA SUDHAKAR (US); DEWHURST TIMOTHY A (US); RENO JO) 27.Juli 1995 siehe Zusammenfassung siehe Beispiele ---	1-16
Y	WO 95 06633 A (RESOLUTION PHARMACEUTICALS INC) 9.März 1995 siehe Zusammenfassung siehe Beispiele ---	1-16
Y	WO 94 00489 A (DIATECH INC ; DEAN RICHARD T (US); LISTER JAMES JOHN (US)) 6.Januar 1994 siehe Zusammenfassung siehe Beispiele 1-16 ---	1-16
Y	BIOCONJUGATE CHEMISTRY, Bd. 5, Nr. 3, 1.Mai 1994, Seiten 182-193, XP000446095 O'NEIL J P ET AL: "PROGESTIN RADIOPHARMACEUTICALS LABELED WITH TECHNETIUM AND RHENIUM: SYNTHESIS, BINDING AFFINITY, AND IN VIVO DISTRIBUTION OF A NEW PROGESTIN N ₂ S ₂ -METAL CONJUGATE" siehe Zusammenfassung siehe Chart I siehe Scheme I ---	1-16

-/--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter. Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 96/01824

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,Y	WO 95 32192 A (NEORX CORP) 30.November 1995 siehe Zusammenfassung siehe Beispiele 1-7,9 ---	1-16
A	J MED CHEM, APR 1 1994, VOL. 37, NO. 7, PAGES 928-37, XP002034420 CHI DY ET AL: "Homodimeric and heterodimeric bis(amino thiol) oxometal complexes with rhenium(V) and technetium (V). Control of heterodimeric complex formation and an approach to metal complexes that mimic steroid hormones." siehe Zusammenfassung siehe Abbildungen siehe Tabellen siehe Paragraph Conclusion -----	1-16